论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201410110

大豆异黄酮对高原人群血红蛋白值变化的多中心临床研究

于前进[1],孔佩艳[1],曾东风[1],李佳丽[1],朱丽丹[1],沈照华[1],文朝远[2],胥全宏[3],崔建华[4] (400037 重庆,第三军医大学新桥医院血液科,全军血液病中心[1];857000 西藏 日喀则,解放军第8医院内科[2];856000 西藏 山南地区,解放军第41医院内科[3];844900 新疆 叶城,解放军第18医院高山病研究所[4])

[摘要] **目的** 观察吸氧及吸氧+大豆异黄酮对高原人群血红蛋白值的变化研究。**方法** 筛选移居海拔3 500~5 300 m高原地区10个月以上,经2次体检确认高原红细胞增多症患者86例和有类似慢性高原病症状的214例男性青年,均按第2次HGB检测值随机选入3组,A组:≥210 g/L;B组:190≤HGB<210 g/L;C组:150≤HGB<190 g/L;每组66例;每组再次随机分为两亚组为"1"组:吸氧(低流量1~2 L/min,1.5 h,2~4次/d,90 d);"2"组:吸氧(用量同1)+口服大豆异黄酮治疗(20 mg/次,2次/d);每亚组33例;12周后,复查血常规及临床症状调查随访。**结果** 12周后,HGB值变化:试验前后比较,除C1亚组差异性无统计学意外($P>0.05$),余亚组(A1、A2、B1、B2、C2组)均有显著性差异($P<0.05$);试验后HGB下降值比较,除C组的两亚组下降值无明显差异外($P>0.05$),余两组(A、B组)均显示吸氧+口服大豆异黄酮方案组HGB下降值较单纯吸氧组显著($P<0.05$);试验后对使用吸氧+大豆异黄酮方案治疗组进行比较,A2下降幅度最为明显($P<0.05$),B2次之($P<0.05$)。临床症状改善:试验后各组临床症状均有改善,但以吸氧+大豆异黄酮方案组改善较为明显。**结论** 吸氧+大豆异黄酮在高原红细胞增多症的防治中可能与血红蛋白值存在的正相关,血红蛋白值越高,其综合防治体现越明显。

[关键词] 吸氧;大豆异黄酮胶囊;血红蛋白值;有效性
[中图法分类号] R181.35; R331.1; R339.54 [文献标志码] A

Effect of soyaisoflavones on serum haemoglobin level in high altitude population: a multicenter clinical study of 198 cases

Yu Qianjin[1], Kong Peiyan[1], Zeng Dongfeng[1], Li Jiali[1], Zhu Lidan[1], Shen Zhaohua[1], Wen Chaoyuan[2], Xu Quanhong[3], Cui Jianhua[4] ([1]Department of Haematology, Institute of Haematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037; [2]Department of Internal Medicine, No. 8 Hospital of PLA, Shigatse, Tibet Autonomous Region, 857000; [3]Department of Internal Medicine, No. 41 Hospital of PLA, Shanan, Tibet Autonomous Region, 856000; [4]Institute of Mountain Sickness Research, No. 18 Hospital of PLA, Yecheng, Xinjiang Autonomous Region, 844900, China)

[**Abstract**] **Objective** To compare the effects of oxygen or oxygen combined with soyaisoflavones on the serum level of haemoglobin (HGB) in people living in high-altitudes plateau. **Methods** A total of 198 adults, living in the altitude of 3 500 to 5 300 m for more than 10 months, were enrolled in this study. According to the level of HGB before interventions, the cohort were divided into 3 groups (each group with 66 cases), group A (≥210 g/L), group B (190≤HGB<210 g/L) and group C (150≤HGB<190 g/L). Each group was then randomly divided into 2 subgroups ($n=33$) according to different intervention, group 1 was given low-flow oxygen therapy for 1.5 h, 2-4 times per day, with a consecutive 90 d; and group 2 was given low-flow oxygen therapy combined with oral administration of 40 mg soyaisoflavones per day, with the

[基金项目] "十一五"国家科技支撑计划(2009BAI85B02)
[通信作者] 孔佩艳,电话:(023)68774209,E-mail:peiyankong@aliyun.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/j.1000-5404.201410110.html(2015-01-05)

treatment for 90 d. After 12 weeks, blood routine examination and follow-up survey were performed. **Results** ①After 12 weeks follow-up, the serum level of HGB was decreased in each subgroup except C1 (A1, A2, B1, B2 and C2 groups, compared with the levels before treatment, $P<0.05$); ② No significant difference was seen between C1 and C2 ($P>0.05$). Oxygen and soyaisoflavones co-treatment significantly reduced the haemoglobin level than oxygen alone ($P<0.05$); ③ The level of haemoglobin was decreased more significantly in the A2 subgroup ($P<0.05$), followed by B2 subgroup ($P<0.05$). Clinical symptoms were improved more obviously after intervention in the co-treatment than oxygen alone. **Conclusion** In high-altitude plateau areas, low-flow oxygen therapy combined with oral administration of soyaisoflavones is more effective in the prevention and treatment of high-altitude polycythemia. There may exist positive correlation between this improvement and hemoglobin level. The higher hemoglobin level, more effective is the combined treatment.

[**Key words**] oxygen; soyaisoflavones; haemoglobin value; efficacy

Supported by the "Eleventh Five-year Plan" of National Key Technology R&D Program of China (2009BAI85B02). Corresponding author: Kong Peiyan, Tel: 86-23-68774209, E-mail: peiyankong@aliyun.com

高原红细胞增多症(high altitude polycythemia, HAPC)的发病过程是人体移居高原后由于长期处于高原低氧及强紫外线等极端环境引起的红细胞过度增生,是一种慢性高原病,是引发其他高原病(高原肺动脉高压、高心病)的基础。随红细胞的过度增生,血液黏滞度增加,动脉血氧饱和度降低,可诱发出现头痛、头晕、心悸、气喘、胸痛、紫绀、食欲减退等临床症状和体征。因此,国内外专家大多集中在HAPC的发病机制及治疗领域的研究,现已明确雄激素可影响促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的分泌,致使红细胞过度增生;而在使用乙烯雌酚治疗的靶向作用研究中却无法规避其雌激素的副作用,使其无法广泛的推广于临床。目前HAPC治疗大多又集中在"活血化瘀"的中医药层面上,以扩张血管、加速血液流动来暂时缓解临床症状,却无远期疗效。因此,对HAPC的预防及靶向治疗仍是保障长期移居人群健康的根本所在。本研究以HAPC发病过程中雄激素的作用及乙烯雌酚治疗其疗效的研究,采用植物性雌激素进行有效的预防及治疗。大豆异黄酮(soyaiso flavones, SIF)作为一种从植物体内获取的类雌激素,既有以降脂、抗氧化来增加动脉血管的顺应性,扩张血管的作用,又有以类雌激素和抗雌激素的双重作用[1]影响高原造血系统,是一种有效改善机体内环境的生物类保健食品。已于1996年经美国食品与药品管理局(FDA)批准作为功能食品上市,我国目前也已作为涉及有9项保健功能的保健食品批准上市。本研究旨在探讨大豆异黄酮对HAPC发生、发展过程中血红蛋白值的变化研究,为其在HAPC的防治提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2010年5月至2013年3月,由3家驻地军队医院通过医院内科门诊及到基层单位巡诊,筛选从世居平原移居至海拔3 500~5 300 m高原地区连续居住10个月以上的132名高原健康人及66例HAPC患者,均为青年男性,年龄18~37岁,中位年龄22岁,移居时间10~120个月,中位移居时间19个月,经受试者本人知情同意,均为自愿参加此次试验,并经过医院伦理委员会审查批准后实施。

1.2 纳入标准

①世居平原移居海拔3 500~5 300 m高原后连续居住10个月以上的男性青年;②2次体检,肝肾功、心电图、胸片、腹部超声等检测指标无异常;③HAPC患者,符合2004年第六届国际高原医学和低氧生理学术大会制订的慢性高原病青海诊断标准[2](男性:HGB≥210 g/L,女性:HGB≥190 g/L),且存在慢性高原病(chronic mountain sickness, CMS)[3]症状和体征;④早期HAPC患者,参照HAPC青海诊断标准结合1995年中华医学会拟定我国高原病诊断标准[4](Hb≥200 g/L、RBC≥6.5×10^{12}/L、Hct≥0.65 L/L)及高原正常人群HGB和红细胞参数水平[5],经多中心专家商讨初步拟定的早期HAPC标准为190≤HGB<210 g/L;⑤高原正常人,依据标准及指标参数,暂定高原正常人为150≤HGB<190 g/L;⑥早期HAPC患者及高原正常人均有头痛、耳鸣、气喘、心悸、失眠、血管扩张、紫绀、感觉异常等类似CMS症状及体征。

1.3 排除标准

①有急性、亚急性高原病症者;②存在慢性呼吸系统疾病或某些能引起低氧血症的原发性心脑血管病所引起的继发性红细胞增多症及真性红细胞增多症患者[3];③骨髓、融合基因符合骨髓增殖性疾病(肿瘤)或其他恶性增殖性血液系统疾病诊断的患者;④试验

中途脱离高原或脱离受试群体,试验中因急性病中断服药或依从性差出现间断服药者,退出试验。

1.4 试验分组与实施方法

首次体检815例高原人群,依据纳入和排除标准约有450例可进入2次体检,最终确定86例HAPC确诊患者和98例早期HAPC患者、116例高原正常人均完全符合纳入及排除标准,以上述受试者按建制单位随机标号,以纳入标准③④⑤分别随机入组66例,拟定A组:HAPC患者(HGB≥210 g/L);拟定B组:早期HAPC患者(190≤HGB<210 g/L);拟定C组:高原正常人(150≤HGB<190 g/L)。上述3组再次随机分为2个亚组:"1"组:吸氧(低流量1~2 L/min,1.5h,2~4次/d,90 d);"2"组:吸氧(用量同1)+口服大豆异黄酮治疗(由第三军医大学新桥医院提供,批准文号:成制字(2006)F09004,规格:20 mg×30粒)20 mg/次,2次/d。每亚组33例,试验90d,由我院统一制定试验方案,规范实施流程,双盲实施;驻地医院专人指导,各基层单位卫生医务人员负责监督及监管发药。试验过程中,5例受试者中途脱离高原,3例因急慢性胃炎、心脏病等退出试验,3例依从性差(不规律服药),根据排除标准11例受试者属终止试验,不影响试验继续进行,最终确认187例受试者顺利完成试验。

1.5 观察指标

试验前后资料:体格检查、血常规、心电图、胸片、血氧饱和度(SpO_2)、肝肾功指标及参照CMS症状制定临床调查评分表,症状体征为:头痛、头晕、气喘、心悸、失眠、食欲不振或胃肠不适、嘴唇紫绀、感觉异常等症状和体征,按每一症状轻、中、重分别记1、2、3分,无症状记0分。在试验前、中(6~7周)、后期,进行随访和调查服药后症状及不良反应等情况调查,并同时进行健康体检和临床症状调查评分,其资料由专人收集。

检测指标:①终点指标:试验前后血红蛋白(HGB)值变化[日本希森美康(Sysmex)PocH-80i全自动血球仪检测,试剂为Sysmex原装试剂];②次要终点:试验前后临床症状及体征调查评分;安全指标:试验前后心率、SpO_2、血压及肝肾功检测(深圳迈瑞BS-330全自动生化分析仪,试剂为迈瑞公司原装配套试剂)。血液采集均为清晨空腹肘部静脉血,其采集、处理及检验等均由专人负责。

1.6 统计学处理

所有数据采用SPSS 19.0软件统计处理,进行方差齐性及正态分布检验,符合正态分布和方差齐同的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各亚组试验前后指标比较采用配对 t 检验,亚组间基线采用独立样本 t 检验,多组比较选用单因素ANOVA检验;偏态分布和方差不齐者以M(Q3-Q1)表示,采用非参数(Wilcoxon秩和检验)检验;临床症状改善率比较用 χ^2 检验(检验水准0.05)。

2 结果

2.1 受试者基线特征

受试者均为移居青年男性,亚组A1、B1、C1均为单纯吸氧,亚组A2、B2、C2均为吸氧+大豆异黄酮,受试者年龄、高原居住时间、心率、SpO_2、血压等组内比较差异性均无统计学意义($P>0.05$),吸氧+大豆异黄酮方案组间(A2、B2、C2)比较差异性亦无统计学意义($P>0.05$,表1);治疗前检查心电图、胸片、肝肾功等均无异常。

表1 6组青年男性基线特征比较[年龄、居住时间以M(Q3-Q1)表示,心率、SpO_2、血压以($\bar{x} \pm s$)表示]

组别	n	年龄(岁)	居住时间(月)	心率(/min)	SpO_2(%)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
A组(≥210 g/L)							
A1组	29	25.00(29.00-21.00)	19.00(26.00-10.00)	81.93±7.13	93.69±2.49	117.79±8.05	74.52±7.07
A2组	31	24.00(27.00-22.00)	19.00(22.00-17.00)	79.74±6.18	94.55±2.66	117.87±8.12	73.13±5.83
P-值(A1比A2)	0.493	0.845	0.127	0.837	0.977	0.770	
B组(190≤HGB<210 g/L)							
B1组	33	22.00(23.50-20.50)	21.00(21.500-19.00)	76.73±9.58	92.42±2.72	122.61±9.38	75.58±8.17
B2组	33	24.00(27.50-21.00)	19.00(36.00-17.00)	79.64±7.96	93.52±2.71	120.61±10.42	74.00±5.95
P-值(B1比B2)	0.096	0.826	0.184	0.107	0.415	0.374	
C组(150≤HGB<190 g/L)							
C1组	30	22.00(28.00-20.75)	19.00(20.00-17.75)	76.77±8.15	94.37±3.09	116.87±7.86	71.90±5.34
C2组	31	24.50(27.00-21.00)	18.00(19.00-18.00)	79.91±7.82	94.22±2.52	116.81±7.02	71.53±4.54
P-值(C1比C2)	0.493	0.845	0.127	0.837	0.977	0.770	
P-值(A2、B2、C2比较)	0.105	0.377	0.905	0.278	0.195	0.190	

2.2 受试者终点指标对比结果

6组青年男性试验前后主要终点指标HGB值对比及试验后HGB下降值比较(表2)。表2结果显示,试验后6组青年男性HGB值较试验前均有下降,除C1亚组无统计学意义($P>0.05$)外,余亚组(A1、A2、B1、B2、C2组)均有显著下降($P<0.05$);以试验方案观察6组受试者HGB下降值,除C组的两亚组下降值比较无统计学意义($P>0.05$)外,余两组(A、B组)的各亚组HGB下降值比较均有显著性差异($P<0.01$),且提示吸氧+口服大豆异黄酮方案较单纯吸氧方案下降幅度大;以吸氧+大豆异黄酮方案进行3亚组HGB下降值比较,A2组下降幅度最为明显($P<0.01$),B2组次之($P<0.05$)。

2.3 6组青年男性试验后临床症状改善情况

试验结束后,对受试者试验前、后临床调查评分进行比对,评分增加者拟定为加重,无变化者为无效,减少者为有效;结果显示(表3),吸氧+大豆异黄酮方案较单纯吸氧临床症状改善明显,以卡方检验6组试验后临床症状改善率与试验分组有显著性关联($\chi^2=19.868$, $P<0.05$)。

2.4 吸氧+大豆异黄酮方案组受试者药物安全性

安全性评价指标结果(表4),服用大豆异黄酮的3亚组试验前后(A2、B2、C2)心率、血压、ALT、AST、BUN及C2亚组SpO_2等指标比较均无统计学意义($P>0.05$),而A2组及B2组SpO_2明显上升($P<0.05$),3亚组(A2、B2、C2)受试者肌酐在正常范围(男性肌酐44~133 μmol/L)内下降显著($P<0.01$)。试验前后心电图、胸片、肝肾功等均无异常指标出现。

3 讨论

由平原迁徙至高原长时间居住,人体红细胞过度增加的机制目前尚不完全明确,无论是从细胞生物学角度还是分子生物学研究,都发现其机制均指向因高原缺氧致使机体造血微环境中睾丸酮及5α-双氢睾丸酮升高,从而促使EPO的释放增加[6-7],使骨髓红系祖细胞分化、增殖,干细胞生成增加,促进红细胞生成及成熟。HAPC患者中男性多于女性的表现,间接证实雄激素在HAPC发病中的重要作用[8]。另有研究认

表2 6组青年男性试验前、后HGB(g/L)值($\bar{x}\pm s$)及试验后HGB下降值比较M(Q3-Q1)

组别	n	试验前	试验后	P-值(试验前后比较)	下降值
A组(≥210 g/L)					
A1组	29	224.34±7.87	212.90±11.00	0.000	10.00(14.00-7.00)
A2组	31	247.19±7.98	202.61±12.17	0.000	29.00(60.00-43.00)[ace]
B组(190≤HGB<210 g/L)					
B1组	33	194.61±3.36	191.61±4.66	0.000	3.00(5.00-0.50)
B2组	33	201.67±5.13	192.79±6.82	0.000	8.00(12.50-6.50)[ad]
C组(150≤HGB<190 g/L)					
C1组	30	178.23±6.54	176.67±6.28	0.103	3.00(5.00-1.75)
C2组	31	178.38±7.56	175.28±10.47	0.014	3.50(9.00-1.00)[b]

a:$P<0.01$ 与吸氧组下降值比较; b:$P>0.05$,与吸氧组下降值比较; c:$P<0.01$,与A2下降值比较; d:$P<0.05$,与A2组下降值比较; e:$P<0.01$,与B2下降值比较

表3 6组青年男性试验后临床症状改善与改善率的变化(%)

HGB分组	总例数	改善人数	无效人数	加重人数	改善率(%)
A组(≥210 g/L)					
A1组	29	18	6	5	62.1
A2组	31	28	2	1	90.3
B组(190≤HGB<210 g/L)					
B1组	33	18	9	6	54.5
B2组	33	28	4	1	84.8
C组(150≤HGB<190 g/L)					
C1组	30	16	8	6	53.3
C2组	31	24	4	3	77.4
合计	187	132	33	22	70.6

$\chi^2=19.868$, $P=0.031$

表4 3组青年男性服用大豆异黄酮后心率、SpO_2、血压、ALT、AST、BUN、Cre的变化($\bar{x} \pm s$)

项目	A2组(≥210 g/L)			B2组(190≤HGB<210 g/L)			C2组(150≤HGB<190 g/L)		
	试验前	试验后	*P*-值	试验前	试验后	*P*-值	试验前	试验后	*P*-值
心率	79.74±6.18	78.13±7.83	0.363	84.48±10.07	81.61±7.96	0.149	79.91±7.82	79.31±9.70	0.811
SpO_2	94.13±2.59	95.13±2.27	0.001	93.51±2.71	95.42±1.48	0.000	94.23±2.52	94.50±2.42	0.325
收缩压	119.48±8.35	117.35±7.03	0.280	120.60±10.42	119.45±7.52	0.607	116.81±7.01	115.13±7.82	0.294
舒张压	73.13±5.83	72.03±5.06	0.430	74.00±5.95	73.12±6.24	0.418	71.53±4.54	71.78±4.73	0.847
ALT(U/L)	31.45±10.04	28.06±12.37	0.199	28.29±11.55	24.62±10.21	0.096	28.50±13.41	27.56±11.86	0.801
AST(U/L)	30.00±10.24	27.00±10.73	0.231	27.73±12.19	26.73±7.40	0.559	27.88±11.66	24.84±7.10	0.192
BUN(mmol/L)	5.11±1.38	4.68±1.21	0.187	5.41±1.42	4.61±1.71	0.068	4.96±1.20	4.69±1.16	0.206
Cre(μmol/L)	106.58±8.85	81.36±14.97	0.000	108.81±10.39	87.36±18.95	0.000	106.40±9.23	88.90±19.23	0.000

为,在高原缺氧、强紫外线等极端环境下,可使机体细胞线粒体产生过多的氧自由基[9],从而消耗和对抗自身的抗氧化物质,造成机体氧自由基代谢紊乱[10],机体内环境失衡,引发HAPC。因此,改善组织低氧、调节机体内分泌及机体内环境平衡是防治该病发生、发展的重要措施。因此,长期间断性吸氧在预防该病的发生、发展及治疗方面有着至关重要的作用,然而吸氧环境及高原吸氧设备使其在治疗方面表现出一定局限性。单兵吸氧设备早已配备高原部队官兵,但因其重量大、容量少、持续时间短、氧气灌充不便等因素,无法满足长期的现实需求。因此,探索其他方法的可行性势在必行。对目前国内外的一些中、西药治疗的疗效研究,分析沈永勤[11-12]所做的药物统计发现,中药以活血化瘀、补气、养阴、疏肝,西药以改善微循环、抗凝、雌激素应用居多;而乙烯雌酚排在西药治疗的第2位。

本研究选择大豆异黄酮作为试验药物,是因为大豆异黄酮是一种植物类雌激素,主要成分包括染料木素、大豆苷元、黄豆黄素3种游离型的苷元和苷元与葡萄糖基、乙酰葡萄糖基、丙二酰葡萄糖基结合的9种糖苷,其分子结构与分子量与雌激素相似,能够与雌激素受体β结合,发挥雌激素和抗雌激素的双重作用。从而抑制5α-双氢睾丸酮(5α-DHT)还原酶的生物活性,减少睾丸酮向双氢睾丸酮的转化,平衡体内雄激素水平,使EPO活性受到抑制,减少红细胞的增殖、成熟和释放,起到治疗的靶向作用。此外,大豆异黄酮具有清除自由基和抗氧化[13],抗动脉粥样硬化[14]、软化心血管壁[15-17]、预防骨质疏松、抗菌消炎[18]、抗机体免疫力下降[19],抑制肿瘤生长[20]等作用。文献[21-22]报道,大豆异黄酮不仅可调节和改善体内氧自由基平衡,还能降低机体HGB水平,提高SpO_2含量,使机体血流动力学发生改变,明显改善高原临床症状及体征。大豆异黄酮作为一种植物体内提取物,发挥多项治疗作用,且作为无毒副作用的安全保健品[23]已在中国、美国批准上市。

本研究观察吸氧与吸氧+大豆异黄酮对HAPC在高原人群横向发生、发展的过程中,既有早期预防发病的疗效,又有其治疗的功效,且能有效改善临床症状及体征。研究数据结果显示,在受试者基线无统计学差异情况下,试验后6组青年男性HGB值及临床症状和体征均有不同程度的下降及改善,当HGB值≥190 g/L时,无论是吸氧还是吸氧+大豆异黄酮均提示HGB值下降有显著性差异($P<0.05$);但在150≤HGB<190 g/L范围内单纯吸氧对HGB值的前后变化无统计学意义($P>0.05$)。在观察6组青年男性HGB下降值中发现,当HGB值≥190 g/L时,吸氧+大豆异黄酮方案比单纯吸氧对HGB下降值显著($P<0.05$),且随试验前HGB值呈正相关(即HGB值≥210 g/L时HGB下降最为显著,190≤HGB<210 g/L时次之)($P<0.05$);而在150≤HGB<190 g/L时,单纯吸氧与吸氧+大豆异黄酮这两种治疗方案对HGB下降值无统计学意义($P>0.05$)。6组受试人群临床症状及体征均有不同程度的改善(A1组为62.1%、A2组为90.3%、B1组54.5%、B2组84.8%、C1组53.3%、C2组77.4%)($P<0.05$),从中发现吸氧+大豆异黄酮方案组临床症状和体征改善较单纯吸氧有效。因单纯吸氧对机体无任何不良反应,故不再对其进行安全性评估。对使用了大豆异黄酮的方案组进行试验安全指标观察,大豆异黄酮3组受试人群试验后心率、血压、ALT、AST、BUN及C1亚组SpO_2等指标比较均无统计学差异($P>0.05$);而A2组、B2组SpO_2含量明显增加($P<0.05$),3组青年血肌酐在正常范围内均有所下降($P<0.05$)。从而证实大豆异黄酮不仅是安全有效的,还能进一步有效清除体内有害物质。试验结果显示,大豆异黄酮在对于HAPC的整个发病过程中以类雌激素、诱导抗氧化酶活性及消除氧自由基等多种生物活性有效地增加血氧含量及清除体内毒性物质,改善机体生理内环境,延缓或终止HAPC发病,不仅起到早期预防的目的,又能有效的治疗HAPC。崔建华等[21]在大豆异黄酮治疗HAPC的疗效观察研究中,以超声心动图发现大豆异黄酮治疗后降低血管阻力,增加动脉

血氧饱和度,也印证了本研究中大豆异黄酮的综合治疗作用。全程随访受试者均无任何药物不良反应,未发现急性高原病和恶质病症状和体征。由于试验周期较短,不能有效判定大豆异黄酮长期服用给男性带来的雌激素效应,文献[24-25]报道利用小鼠进行骨髓微核试验及小鼠精子畸形试验证实大豆异黄酮对基因、哺乳类动物体细胞染色体及生殖细胞无任何损伤。因此,对于大豆异黄酮对男性青年的长期副作用有待进一步试验证实。

综合试验,吸氧+大豆异黄酮在对HAPC发生、发展过程中HGB值的影响,是随HGB值的升高其预防和治疗的作用越为明显,当HGB≥210 g/L时其治疗作用最为显著,当190≤HGB<210 g/L时其预防作用较为明显。另外,大豆异黄酮作为一种大豆植物体内提取物,无毒副作用,价格低廉等优点,可推广为慢性高原病预防及临床治疗保健品,其应用前景必定非常广阔。

参考文献:

[1] 杨茂区, 陈伟, 冯磊. 大豆异黄酮的生理功能研究进展[J]. 大豆科学, 2006, 25(3): 320-324.

[2] 国际高原医学会慢性高原病专家小组. 慢性高原病青海诊断标准[J]. 青海医学院学报, 2005, 26(1): 3-5.

[3] 吴天一. 我国高原医学研究进展(热烈祝贺中华医学会成立九十周年)[J]. 高原医学杂志, 2005, 15(1): 1-8.

[4] 中华医学会第三次全国高原医学学术讨论会. 我国高原病命名、分型及诊断标准[J]. 高原医学杂志, 1996, 6(1): 2-4.

[5] 王伦, 张勇棋, 德吉. 四川高原藏区成人血常规正常参考值范围调查[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(6): 501.

[6] Burton R R, Smith A H. The effect of chronic erythrocyte polycythemia and high altitude upon plasma and blood volumes[J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1972, 140(3): 920-923.

[7] Gonzales G F, Gasco M, Tapia V, *et al*. High serum testosterone levels are associated with excessive erythrocytosis of chronic mountain sickness in men[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009, 296(6): E1319-E1325.

[8] 张朝霞, 赵兰君, 王东林, 等. 青海海西地区高原红细胞增多症调查分析[J]. 现代预防医学, 2010, 37(11): 2021-2022.

[9] Jiang C, Liu F, Luo Y, *et al*. Gene expression profiling of high altitude polycythemia in Han Chinese migrating to the Qinghai-Tibetan plateau[J]. Mol Med Rep, 2012, 5(1): 287-293.

[10] 阿祥仁, 张鑫生, 程海花, 等. 不同海拔高原红细胞增多症患者体内同型半胱氨酸与氧自由基代谢水平的相关性研究[J]. 临床荟萃, 2006, 21(5): 322-324.

[11] 沈永勤. 中药防治高原红细胞增多症用药规律分析[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(5): 1206-1207.

[12] 沈永勤, 贾守宁. 防治高原红细胞增多症用药规律分析[J]. 青海医药杂志, 2010, 40(2): 67-68.

[13] 岳爱琴, 史少静, 徐海军, 等. 大豆异黄酮的提取纯化及抗氧化性研究[J]. 安徽农业科学, 2014, 42(28): 9912-9915.

[14] Balabhadrapathruni S, Thomas T J, Yurkow E J, *et al*. Effects of genistein and structurally related phytoestrogens on cell cycle kinetics and apoptosis in MDA-MB-468 human breast cancer cells[J]. Oncol Rep, 2000, 7(1): 3-12.

[15] Thanos J, Cotterchio M, Boucher B A, *et al*. Adolescent dietary phytoestrogen intake and breast cancer risk (Canada)[J]. Cancer Causes Control, 2006, 17(10): 1253-1261.

[16] Li S H, Liu X X, Bai Y Y, *et al*. Effect of oral isoflavone supplementation on vascular endothelial function in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. Am J Clin Nutr, 2010, 91(2): 480-486.

[17] Hooper L, Ryder J J, Kurzer M S, *et al*. Effects of soy protein and isoflavones on circulating hormone concentrations in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2009, 15(4): 423-440.

[18] 谢明杰, 陆敏, 邹翠霞, 等. 大豆异黄酮的抑菌作用[J]. 大豆科学, 2004, 23(2): 101-105.

[19] 韩彦彬, 黄超培, 覃辉艳, 等. 大豆异黄酮对小鼠免疫功能影响的研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(5): 1046-1048, 1058.

[20] Sasamura H, Takahashi A, Miyao N, *et al*. Inhibitory effect on expression of angiogenic factors by antiangiogenic agents in renal cell carcinoma[J]. Br J Cancer, 2002, 86(5): 768-773.

[21] 崔建华, 杨海军, 高亮, 等. 大豆异黄酮治疗高原红细胞增多症的疗效观察[J]. 解放军医学杂志, 2013, 38(12): 1011-1014.

[22] 高亮, 崔建华, 马广全, 等. 大豆异黄酮对海拔5000m以上高原红细胞增多症患者氧自由基代谢的影响[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(24): 2528-2529.

[23] 张涛, 迟晓星, 于利民, 等. 大豆异黄酮的毒理学安全性评价[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32(6): 851-852.

[24] 石岩, 毛焕新, 李毅. 大豆异黄酮粉致突变作用的研究[J]. 吉林医学, 2008, 29(11): 924-926.

[25] Liu Z M, Ho S C, Chen Y M, *et al*. Cardiovascular risks in relation to daidzein metabolizing phenotypes among Chinese postmenopausal women[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e87861.

(**收稿**:2014-10-20;**修回**:2014-12-09)

(编辑 王 红)